

## El receptor activado por proliferadores peroxisomales- $\alpha$ y su función reguladora del metabolismo lipídico fetal y placentario

*The peroxisome proliferator activates receptor  $\alpha$  and its function as a regulator of fetal and placental lipid metabolism*

Nora Alicia Martínez, María Belén Mazzucco, Melisa Amelia Kurtz  
Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFyBO-CONICET  
E-mail: noraalicia\_martinez@hotmail.com

### Resumen

Los receptores activados por proliferadores peroxisomales o PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ ) son factores de transcripción activados por ligandos, involucrados en la regulación de múltiples vías metabólicas. Estos receptores nucleares regulan importantes funciones durante la gestación. Se conoce su función en el tejido placentario, donde se han identificado los tres isotipos de PPAR.

En ciertas patologías como la diabetes, los niveles de PPAR se encuentran alterados. En placentas de ratas diabéticas se han encontrado importantes disfunciones de vías del metabolismo lipídico reguladas por PPAR $\alpha$  y la activación de este receptor nuclear mejora dichas alteraciones.

En este trabajo se hace una breve revisión de las vías del metabolismo lipídico que se encuentran alteradas en fetos y placentas en un modelo experimental de diabetes, y de la regulación de estas vías por parte de PPAR $\alpha$ .

**Palabras clave:** feto, placenta, metabolismo lipídico, PPAR $\alpha$ , diabetes.

### Abstract

*The peroxisome proliferator activated receptors named PPARs (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  and PPAR $\gamma$ ), are transcription factors activated by ligands, involved in the regulation of multiple metabolic pathways. These nuclear receptors regulate important functions during pregnancy. Their functions are relevant in the placenta tissue, in which the three PPARs isotypes have been identified. In certain diseases such as diabetes, the levels of PPARs are altered. In placentas from diabetic rats dysfunction of lipid metabolism pathways regulated by PPAR $\alpha$  have been found, and the activation of this nuclear receptor prevents these alterations. This paper reviews the mechanisms lipid metabolism that are altered in fetuses and placentas in an ex-*

*perimental model of diabetes, and how these pathways are regulated by PPAR $\alpha$ .*

**Key words:** fetus, placenta, lipid metabolism, PPAR $\alpha$ , diabetes.

### Introducción

Durante la gestación, el desarrollo fetal depende de la continua disponibilidad de nutrientes provenientes de la circulación materna, transportados a través de la placenta a la circulación fetal, es por ello que el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos se modifica en la madre para asegurar un continuo aporte de nutrientes al feto, a pesar de la intermitente ingesta de alimentos por parte de la madre<sup>1</sup>.

La acumulación de grasa materna durante los dos primeros tercios de la gestación, cuando el crecimiento embrionario y fetal es limitado, permite la formación de una importante reserva de lípidos, como los triglicéridos, los cuales constituyen una reserva de ácidos grasos saturados e insaturados. Este proceso se encuentra facilitado por la combinación de hiperfagia e hiperinsulinemia materna y la sensibilidad normal o aumentada a la insulina, lo que genera un estado fisiológicamente anabólico<sup>2,3</sup>.

A lo largo del último tercio de la gestación, cuando el crecimiento fetal es acelerado, el metabolismo materno cambia hacia una condición catabólica, utilizándose los depósitos de grasa como consecuencia de una mayor actividad lipolítica en el tejido adiposo. Durante este período se produce un estado de insulinoresistencia fisiológica que promueve este aumento del catabolismo<sup>4</sup>.

Muchos de estos cambios que ocurren a lo largo de la gestación normal son el resultado de la acción de hormonas como la gonadotrofina coriónica (hCG), lactógeno placentario, prolactina, progesterona, estrógenos y cortisol.

En la circulación materna, los ácidos grasos circulan hacia la placenta en forma libre, unidos a proteínas plasmáticas, como la albúmina, o esterificados formando parte de las lipoproteínas. Estos últimos, por acción de las lipasas, darán lugar a ácidos grasos libres que podrán transportarse al feto en desarrollo. Entre ellos se destaca

la relevancia de los ácidos grasos esenciales, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, indispensables para un correcto crecimiento y desarrollo fetal.

El pasaje de los ácidos grasos a través de la placenta ocurre vía difusión pasiva o a través de proteínas de unión y translocasas que facilitan su transporte. La placenta también cuenta con receptores para lipoproteínas (receptores para VLDL, LDL y HDL), y en este tejido se expresan enzimas clave para la hidrólisis de lípidos, como la lipoproteína lipasa, fosfolipasa A<sub>2</sub> y la lipasa intracelular, lo que produce la liberación de los ácidos grasos que son captados por la célula placentaria<sup>5,6</sup>.

En la placenta, estos lípidos pueden ser almacenados como depósitos para su uso futuro, o pueden ser oxidados para la obtención de energía necesaria para el propio crecimiento y metabolismo placentario, sin embargo, la mayoría de los ácidos grasos son transferidos hacia el feto en desarrollo.

Los ácidos grasos libres que llegan a la circulación fetal se unen a una proteína específica, la  $\alpha$ -fetoproteína, de esta manera son transportados y llevados al hígado fetal, órgano encargado de la esterificación de estos ácidos grasos libres a triglicéridos, y en el cual se regula la liberación de lípidos a la circulación fetal (FIGURA 1)<sup>7</sup>.

En el feto, los ácidos grasos esenciales, al igual que sus metabolitos bioactivos, cumplen importantes funciones vinculadas con la organogénesis y el desarrollo fetal. Un aporte insuficiente de estos ácidos grasos esenciales puede producir defectos serios a nivel del desarrollo fetal, incluyendo la restricción del crecimiento intrauterino, desórdenes a nivel del desarrollo neuronal y trastornos en la función respiratoria<sup>8-10</sup>.

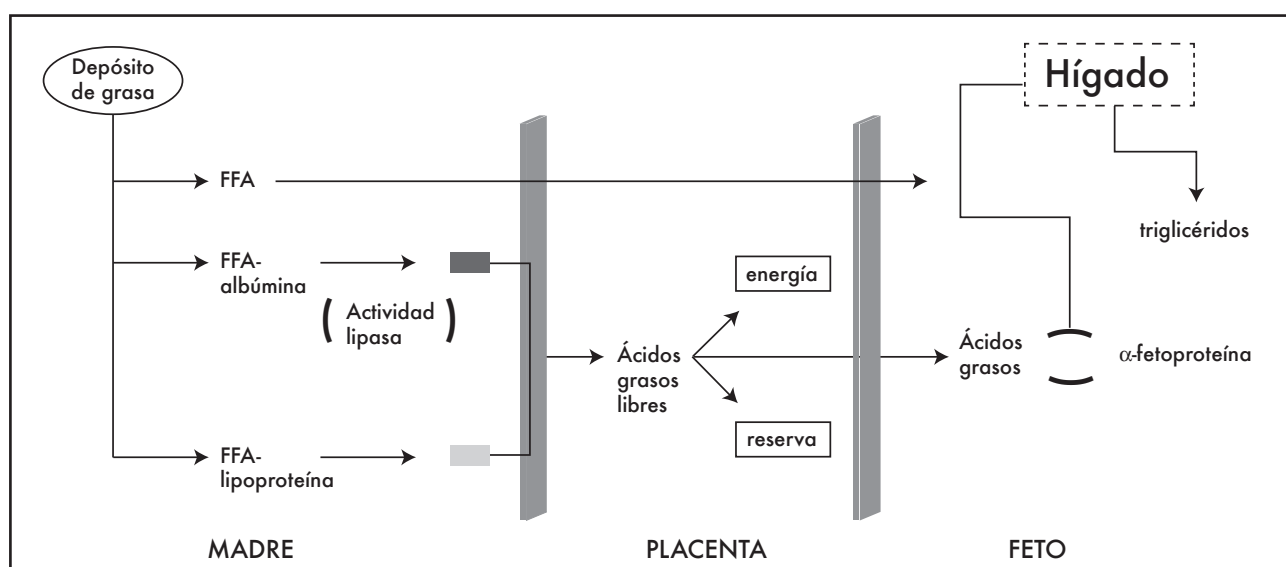
Los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) son proteínas que actúan como factores de transcripción activados por ligandos y pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares hormonales (NHR). Basados en su homología, se han identificado tres isotipos de PPAR, codificados por diferentes genes: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ <sup>1</sup>.

Los PPAR estarían vinculados con la modulación de funciones críticas de la homeostasis fisiológica celular, como son el metabolismo y el transporte lipídico y de los hidratos de carbono, así como también con múltiples efectos antiinflamatorios<sup>12</sup>.

Los PPAR activan la transcripción de genes blanco formando heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis retinoico (RXR). En respuesta a la unión de sus ligandos, estos receptores nucleares sufren un cambio conformacional en su estructura proteica que permite la disociación de proteínas represoras y el reclutamiento de proteínas activadoras. De esta forma, el complejo se une a secuencias específicas denominadas elementos de respuesta a proliferadores peroxisomales (PPRE) localizadas en el promotor de los genes blanco, que regulan la transcripción de dichos genes<sup>13</sup>.

Una gran cantidad de moléculas pueden ser ligandos de los PPAR, lo cual conduce a una gran diversidad de funciones vinculadas con estos receptores nucleares.

**PPAR $\alpha$ :** cumple un importante rol en el metabolismo lipídico, principalmente vinculado a funciones catabólicas, como así también ejerce efectos antiinflamatorios. Sus agonistas endógenos son diversos ácidos grasos insaturados y el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), y sus agonistas farmacológicos son drogas de la familia de los fibratos<sup>14</sup>.



**Figura 1.** Esquema representativo de la transferencia materno-fetal de lípidos (modificado y adaptado de la referencia 37)

**PPAR $\delta$ :** está vinculado a procesos de diferenciación celular y al metabolismo lipídico, son agonistas de éste diversos ácidos grasos insaturados, la prostaglandina I<sub>2</sub> y ciertas drogas como carbaprostaciclina e iloprost<sup>15</sup>.

**PPAR $\gamma$ :** cumple importantes funciones en el proceso de adipogénesis, como así también en procesos inflamatorios. Son agonistas de este receptor los diversos ácidos grasos insaturados, la 15deoxidelta<sup>12,14</sup>PGJ<sub>2</sub> y drogas de la familia de las tiazolidinedionas<sup>16</sup>.

### Los PPAR en el desarrollo fetal y placentario

Estudios recientes han determinado importantes funciones de los PPAR en la reproducción. Ha sido relevante en estos hallazgos el empleo de modelos experimentales de ratones deficientes para PPAR. Los tres isotipos de PPAR se expresan tanto en la placenta humana como en la placenta de rata desde los inicios de la placentación y hasta fines de la gestación, lo que sugiere que cumplirían un papel fundamental durante el desarrollo y la función placentaria.

La inactivación de los genes de PPAR $\delta$  o PPAR $\gamma$  en roedores conduce a la muerte embrionaria como consecuencia de severas anomalías estructurales y vasculares de la placenta<sup>17</sup>. El ratón deficiente en el gen PPAR $\alpha$  no presenta anomalías placentarias pero se observa un incremento en el porcentaje de abortos y mortalidad neonatal<sup>18</sup>. Son varias las causas que podrían contribuir en este aumento del porcentaje de mortalidad en ausencia de PPAR $\alpha$ . Se ha observado que agonistas de este receptor nuclear regulan la secreción de hormonas esenciales para el mantenimiento de la gestación, como la progesterona y la gonadotrofina coriónica humana, así como también está involucrado en la regulación del metabolismo lipídico placentario y del intercambio materno-fetal de nutrientes<sup>19,20</sup>.

Se han encontrado niveles alterados de PPAR en el tejido placentario en diferentes patologías gestacionales, entre ellas la diabetes<sup>21-24</sup>. Muchas de las vías metabólicas reguladas por estos receptores nucleares se encuentran alteradas en esta patología, lo que contribuye a la fisiopatogenia de la gestación diabética.

La diabetes induce importantes anomalías reproductivas. Se observan mayores índices de abortos espontáneos y de malformaciones congénitas, alteraciones en la morfología y fisiología placentaria, daño a órganos fetales, y un incremento en los índices de mortalidad y morbilidad neonatal<sup>25</sup>.

La gestante diabética presenta un perfil lipídico alterado, lo que condiciona una mayor acumulación de lípidos placentarios e incrementa el transporte de éstos al feto, contribuyendo, al menos en parte, a la placentomegalia y macrosomía fetal<sup>26</sup>. Las alteraciones inducidas durante el desarrollo fetal conducen a efectos adver-

sos en el neonato, en el cual se incrementa el riesgo de padecer sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y deficiencias neurológicas menores<sup>27-29</sup>.

*En este trabajo se hace una breve revisión de algunas de las vías del metabolismo lipídico que se encuentran alteradas durante la gestación diabética, y su regulación por parte de PPAR $\alpha$ .*

A mediados de la gestación se ha observado que las placentas de ratas diabéticas presentan una marcada sobreacumulación lipídica ante la mayor oferta de lípidos maternos circulantes, a pesar de que estas placentas muestran una reducción de la síntesis *de novo* lipídica<sup>30</sup>. En forma diferente, en las placentas de rata diabética a término no se observan variaciones en los niveles lipídicos con relación a los niveles de lípidos que presentan las placentas de ratas sanas, aunque sí se evidencia una disminución de la síntesis *de novo*, probable mecanismo compensatorio ante la mayor oferta de lípidos desde la circulación materna<sup>21</sup>. Estas anomalías nos marcan que la capacidad placentaria de acumular lípidos varía a lo largo de la gestación, y estos resultados sugieren que en la rata diabética a término la falta de capacidad de la placenta de acumular el exceso de lípidos provenientes de la circulación materna complica la situación fetal, donde es profunda la alteración metabólica resultante. Esto lo demuestran los elevados niveles de triglicéridos encontrados en el hígado fetal<sup>31</sup>.

En forma paralela a estos cambios, se han encontrado niveles alterados de PPAR $\alpha$  en placentas de ratas diabéticas en diferentes períodos gestacionales, con valores incrementados a mediados de la gestación<sup>30</sup> y reducidos en la placenta a término<sup>32</sup>, una disminución similar se observa en placentas de pacientes con diabetes gestacional<sup>33</sup>.

Estos hallazgos denotan que los cambios de expresión de este receptor nuclear a nivel placentario dependen de la etapa de desarrollo gestacional.

Se ha determinado que la activación de PPAR $\alpha$  por sus agonistas regula negativamente la masa lipídica como así también la síntesis *de novo* de lípidos en las placentas de rata diabética<sup>30,32</sup>.

En los fetos de rata se han encontrado transcritos de PPAR $\alpha$  a partir del día 13,5 de gestación y se observó que éste se expresa en muchos tejidos, principalmente en aquellos órganos que son metabólicamente activos, como el sistema nervioso, el tracto digestivo, el hígado y el corazón<sup>34</sup>.

Se ha evidenciado que PPAR $\alpha$  es un importante regulador del catabolismo lipídico en fetos de rata<sup>30</sup>. En diversos órganos de fetos provenientes de ratas diabéticas, como el hígado y el corazón, se han hallado niveles alterados de PPAR $\alpha$ . En estos fetos se observa una importante sobreacumulación lipídica, la activación de este receptor

nuclear conduce a una disminución tanto de la masa de lípidos como de la síntesis lipídica *de novo*<sup>30, 31, 35</sup>.

## Conclusiones

La gestante diabética presenta importantes alteraciones del metabolismo lipídico feto-placentario vinculadas, al menos en parte, al alterado perfil lipídico que presentan estas pacientes y que condiciona un anómalo transporte de lípidos al feto, y esto afecta su cantidad y calidad. La placenta de una mujer diabética presenta anomalías estructurales y funcionales, y es incapaz de prevenir la elevada transferencia lipídica<sup>35, 36</sup>.

El PPAR $\alpha$  es un importante modulador del catabolismo y la síntesis lipídica a lo largo del desarrollo fetal y placentario. En modelos experimentales de diabetes se ha evidenciado la expresión alterada de PPAR $\alpha$  a nivel placentario y fetal, alteración que contribuye a la acumulación lipídica placentaria y a un mayor transporte de lípidos hacia el feto en desarrollo.

Sería importante determinar en futuros estudios si la activación de este receptor por parte de agonistas naturales, como son los ácidos grasos insaturados presentes en la dieta, conduciría a mejoras en el metabolismo lipídico de la gestante diabética.

## Referencias

- Berghaus T M, Demmelmair H, Koletzko B. Essential fatty acids and their long-chain polyunsaturated metabolites in maternal and cord plasma triglycerides during late gestation. *Biol Neonate* 2000; 77:96-100.
- Buch I, Hornnes PJ, Kuhl C. Glucose tolerance in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112:263-6.
- Ramos MP, Crespo-Solans MD, del Campo S, Cacho J, Herrera E. Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:E318-28.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264:E60-7.
- Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1559-70.
- Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:315S-22S.
- Parmelee DC, Evenson MA, Deutsch HF. The presence of fatty acids in human alpha-fetoprotein. *J Biol Chem* 1978; 253:2114-9.
- Robillard PY, Christon R. Lipid intake during pregnancy in developing countries: possible effect of essential fatty acid deficiency on fetal growth. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 48:139-42.
- Uauy R, Hoffman DR, Mena P, Llanos A, Birch EE. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003; 143:S17-25.
- Lane DM, McConathy WJ, McCaffree MA, Hall M. Cord serum lipid and apolipoprotein levels in preterm infants with the neonatal respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:118-25.
- Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347:645-50.
- Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Be fit or be sick: peroxisome proliferator-activated receptors are down the road. *Mol Endocrinol* 2004; 18:1321-32.
- Kumar R, Thompson EB. The structure of the nuclear hormone receptors. *Steroids* 1999; 64:310-9.
- Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4312-7.
- Kersten S, Wahli W. Peroxisome proliferator activated receptor agonists. *Exs* 2000; 89:141-51.
- Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83:803-12.
- Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, Koder A, Evans RM. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4:585-95.
- Yessoufou A, Hichami A, Besnard P, Moutairou K, Khan NA. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha deficiency increases the risk of maternal abortion and neonatal mortality in murine pregnancy with or without diabetes mellitus: Modulation of T cell differentiation. *Endocrinology* 2006; 147:4410-8.
- Hashimoto F, Oguchi Y, Morita M, Matsuoka K, Takeda S, Kimura M, Hayashi H. PPARalpha agonists clofibrate and gemfibrozil inhibit cell growth, down-regulate hCG and up-regulate progesterone secretions in immortalized human trophoblast cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:313-21.
- Jawerbaum A, Capobianco E. Review: Effects of PPAR activation in the placenta and the fetus: implications in maternal diabetes. *Placenta* 2011; 32 Suppl 2:S212-7.
- Capobianco E, Jawerbaum A, Romanini MC, White V, Pustovrh C, Higa R, Martinez N, Mugnaini MT, Soñez C, Gonzalez E. 15-Deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J2 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) levels in term placental tissues from control and diabetic rats: modulatory effects of a PPARgamma agonist on nitridergic and lipid placental metabolism. *Reprod Fertil Dev* 2005; 17:423-433.



22. Arck P, Toth B, Pestka A, Jeschke U. Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials. *Biol Reprod* 2010; 83:168-76.
23. Giaginis C, Spanopoulou E, Theocharis S. PPAR-gamma signaling pathway in placental development and function: a potential therapeutic target in the treatment of gestational diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:1049-63.
24. Wieser F, Waite L, Depoix C, Taylor RN. PPAR Action in Human Placental Development and Pregnancy and Its Complications. *PPAR Res* 2008; 2008:527048.
25. Jawerbaum A, Gonzalez E. Diabetic pregnancies: the challenge of developing in a pro-inflammatory environment. *Curr Med Chem* 2006; 13:2127-38.
26. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetic Reviews* 1996; 4:70-89.
27. Catalano PM, Kirwan JP. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Curr Diab Rep* 2001; 1:71-7.
28. Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:119-24.
29. Plagemann A, Harder T, Dudenhausen JW. The diabetic pregnancy, macrosomia, and perinatal nutritional programming. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008; 61:91-102.
30. Martinez N, Capobianco E, White V, Pustovrh MC, Higa R, Jawerbaum A. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation regulates lipid metabolism in the feto-placental unit from diabetic rats. *Reproduction* 2008; 136:95-103.
31. Martinez N, White V, Kurtz M, Higa R, Capobianco E, Jawerbaum A. Activation of the nuclear receptor PPAR-alpha regulates lipid metabolism in foetal liver from diabetic rats: implications in diabetes-induced foetal overgrowth. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:35-46.
32. Martinez N, Kurtz M, Capobianco E, Higa R, White V, Jawerbaum A. PPAR  $\alpha$  agonists regulate lipid metabolism and nitric oxide production and prevent placental overgrowth in term placentas from diabetic rats. *J Mol Endocrinol* 2011; 26:4.
33. Holdsworth-Carson SJ, Lim R, Mitton A, Whitehead C, Rice GE, Permezel M, Lappas M. Peroxisome proliferator-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta: gestational diabetes mellitus, intra-uterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2010; 31:222-9.
34. Braissant O, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma during rat embryonic development. *Endocrinology* 1998; 139:2748-54.
35. Kurtz M, Capobianco E, Martinez N, Fernandez J, Higa R, White V, Jawerbaum A. Carbaprostacyclin, a PPARdelta agonist, ameliorates excess lipid accumulation in diabetic rat placentas. *Life Sci* 2010; 86:781-90.
36. Desoye G, Shafrir E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes. *Mol Aspects Med* 1994; 15:505-682.
37. Xu Y, Wang Q, Cook TJ, Knipp GT. Effect of placental fatty acid metabolism and regulation by peroxisome proliferator activated receptor on pregnancy and fetal outcomes. *J Pharm Sci* 2007; 96:2582-606.